

## 論文内容要旨

## Development of a Novel Nanoemulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol

(カンナビジオールの吸収改善を目的とした新規ナノエマルジョン製剤開発)

薬物動態学 中野 裕佳子

【目的】カンナビジオール (CBD) はアサ (*Cannabis sativa L.*) に含まれるカンナビノイドの 1 つである。CBD は向精神作用を引き起こさないことから、乱用や依存の懸念がなく、てんかん、慢性疼痛、神経障害性疼痛、不安、うつ、悪性腫瘍等への応用が期待されている。CBD は水難溶性であり、ヒトにおける経口バイオアベイラビリティ (BA) は約 6% である。自己乳化型ナノエマルジョン製剤 (SNEDDS) は、油と界面活性剤と水の 3 成分から成る熱力学的に安定な系であり、脂溶性の高い薬物を運ぶ媒体として利用され、経口投与後の吸収を改善することが知られている。今回、CBD 経口投与時の吸収改善を目的とし、CBD ナノエマルジョン (CBD-NE) 製剤を新規開発し、その吸収動態を検討した。また、CBD の吸収動態に対する胆汁分泌の影響についても検討した。

【方法】CBD は純度 99% 粉末 (ENDOCA, オランダ) を用いた。CBD-NE は Tween-20, エタノール, ビタミン E と蒸留水を混合して作製し、澄明なものを用いた。絶食した Wistar 系雄性ラットに CBD オリーブオイル溶液 (control) (100 mg/kg) 又は CBD-NE (50 mg/kg) を経口投与し、経時的に採血を行った。また、胆汁を除去したラットに control 又は CBD-NE を経口投与 (50 mg/kg) し、経時的に採血を行った。LC-MS/MS で血漿中 CBD 濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出した。

【結果】血漿中 CBD 濃度測定に関し、良好なバリデーション結果を得た。作成した CBD-NE の粒子サイズは 45 nm 以下と十分小さく、また、6 か月経過後でも CBD-NE の外観は澄明なままであり、不溶性微粒子等の生成も認められなかった。吸収動態試験において、CBD-NE 群は control 群に比較し  $T_{max}$  が 8 時間から 2.4 時間に有意に短縮し、 $AUC_{0-\infty}/Dose$  は 1.65 倍に増加した。胆汁除去モデルでは、CBD オイル製剤において、吸収が無処置群と比較して顕著に減少した一方で、CBD-NE では薬物動態パラメータ全てにおいて有意な差は認められなかった。

【考察】新規 CBD-NE 製剤の開発ができた。吸収動態試験では、CBD-NE は吸収速度を有意に改善することが示された。CBD 使用者に対する調査

では、治療目的で使用していると答えた患者の 60%以上が痛みに対して CBD を使用していた。CBD の速やかな吸収は、効果発現を早めるために、鎮痛等の治療に適していると考えた。また、CBD オイル製剤の Epidiolex<sup>®</sup> は脂質を多く含む食事の影響を受け、その  $C_{\max}$  と AUC はそれぞれ 5 倍及び 4 倍程度増加すると報告されている。本研究では、CBD オイル製剤は胆汁除去により顕著かつ有意に  $AUC_{0-\infty}/Dose$  が低下したが、CBD-NE では差がみられなかったことから、CBD-NE は食事や肝障害などによる胆汁分泌変動の影響を受けずに、安定した吸収が得られると考えられた。結論として、本研究で開発した新規 CBD-NE 製剤は経口投与時の CBD 吸収動態を改善し、胆汁分泌の影響を受けないことから、臨床的有用性が示唆された。